

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 928 193 B1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des  
Hinweises auf die Patenterteilung:  
12.06.2002 Patentblatt 2002/24

(51) Int Cl.7: **A61K 31/44, A61P 17/00**

(86) Internationale Anmeldenummer:  
**PCT/EP97/05069**

(21) Anmeldenummer: **97910293.6**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:  
**WO 98/13043 (02.04.1998 Gazette 1998/13)**

(22) Anmeldetag: **16.09.1997**

(54) **VERWENDUNG VON 1-HYDROXY-2-PYRIDONEN ZUR BEHANDLUNG VON HAUTINFEKTIONEN**  
**USE OF 1-HYDROXY-2-PYRIDONES FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES**  
**UTILISATION DE 1-HYDROXY-2-PYRIDONES POUR LE TRAITEMENT D'INFECTIONS**  
**CUTANÉES**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL**  
**PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**RO SI**

(30) Priorität: **27.09.1996 DE 19639817**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**14.07.1999 Patentblatt 1999/28**

(73) Patentinhaber: **Aventis Pharma Deutschland**  
**GmbH**  
**65929 Frankfurt am Main (DE)**

(72) Erfinder:  
• **BOHN, Manfred**  
**D-65719 Hofheim (DE)**

• **KRAEMER, Karl, Theodor**  
**D-63225 Langen (DE)**  
• **MARKUS, Astrid**  
**D-65835 Liederbach (DE)**

(56) Entgegenhaltungen:  
**EP-A- 0 218 410 EP-A- 0 646 369**  
**EP-A- 0 649 660 EP-A- 0 680 745**  
**WO-A-96/13247 DE-A- 3 140 954**  
**FR-A- 2 685 638 GB-A- 2 208 149**

• **HÄNEL: "A comparison of bifonazole and**  
**ciclopiroxolamine : in-vitro, animal and clinical**  
**studies" MYCOSÉS, Bd. 31, Nr. 12, 1988, Seiten**  
**632-640, XP002052266**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

**EP 0 928 193 B1**

## Beschreibung

[0001] Infektionen der Haut werden im überwiegenden Maße durch hautpathogene Bakterien oder Pilze hervorgerufen. Ihre Behandlung erfolgt - in Abhängigkeit vom jeweiligen Erreger - entweder mit antibakteriellen oder mit antimykotischen Mitteln.

[0002] Staphylokokken und Streptokokken sind in ca. 70 % aller Fälle Ursache von bakteriellen Infektionen der Haut. Als weiterer wichtiger Erreger von bakteriellen Hautinfektionen sind *Proteus* sp. zu nennen. Andere aerob und anaerob wachsende Bakterien wie Enterokokken, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiellen* kommen als Erreger von Hautinfektionen weitaus seltener in Frage.

[0003] Hefen dagegen haben als Erreger von Hautinfektionen in jüngerer Zeit deutlich an Bedeutung gewonnen, insbesondere bei Immunsupprimierten, bei denen die mucocutane und systemische Ausbreitung der Hefen ein therapeutisches Problem darstellen können.

[0004] Da Bakterien in der Regel keine nennenswerte Keratinaseaktivität, die zum Angehen einer Infektion erforderlich ist, besitzen, sind Pilzinfektionen häufig Ausgangspunkt für das Entstehen von bakteriellen Sekundärinfektionen.

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft daher Substanzen, die zur topischen Behandlung sowohl von Pilzinfektionen als auch von bakteriellen Infektionen der Haut geeignet sind. Topische Breitspektrumantinfektiva gemäß der vorliegenden Erfindung standen bislang als Monopräparate für die Behandlung von Hautinfektionen nicht zur Verfügung.

[0006] Bei der Auswahl von Mitteln zur antibakteriellen Therapie müssen u.a. insbesondere Resistenzentwicklungen berücksichtigt werden. Vor allem bei längerer Behandlung ist durch Wundabstriche das Erregerspektrum zu bestimmen und sein Verhalten gegenüber den zur Anwendung kommenden Mitteln zu kontrollieren. Weiterhin muß auf Kontakt-sensibilisierungen und Unverträglichkeitsreaktionen geachtet werden. Vor allem bei Neomycin und Gentamycin, die seit vielen Jahren in der Behandlung von Hautinfektionen verwendet werden, ist die Allergisierungsgefahr hoch.

[0007] Für die überaus häufigen Staphylokokkeninfekte der Haut werden häufig neben Gentamycin, auch Erythromycin und Clindamycin eingesetzt. Sie kommen sowohl lokal, vorwiegend in der Aknetherapie, als auch systemisch zur Anwendung.

[0008] Bedingt durch die seit vielen Jahren ausgeübte systemische Anwendung haben sich jedoch sowohl gegenüber Gentamycin als auch gegenüber Erythromycin und Clindamycin im hohen Maße - selbst gegen moderne Gyrasehemmer, wie z.B. Ofloxacin - therapieresistente Bakterienstämme entwickelt. In einer retrospektiven Studie wurde von Th. Forssman et al. (H + G Band 69, Heft 12, 1994, S. 828 - 832) die Antibiotika-Resistenz von *Propionibacterium acnes* und *Staphylococcus epidermidis* bei Aknepatienten, die antibiotisch vorbehandelt waren, analysiert.

[0009] Die Untersuchungen zeigen, daß bezüglich der *Propionibakterien* gegen Erythromycin in 36 % und gegen Clindamycin in 11 % der Fälle Resistenzen gefunden wurden. Bei *Staphylococcus epidermidis* wurden gegen Erythromycin in 90 % und gegen Clindamycin in 40 % der Fälle Resistenzen festgestellt.

[0010] Auch gibt die steigende Anzahl von Resistenzen von Enterokokken gegenüber Gentamycin (bis zu 50 % in Isolaten verschiedener Zentren) zu Bedenken Anlaß, zumal die gleichen Stämme auch gegen viele andere Substanzen, einschließlich Vancomycin, resistent sind (Martindale 30. Ausgabe, 1993, S. 171,2).

[0011] Das gleiche Problem besteht bei Gentamycin resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen, die in der Regel auch gegen Methicillin und Ofloxacin unempfindlich sind (Martindale 30. Ausgabe, 1993, S. 171,2 / eigene Untersuchungen).

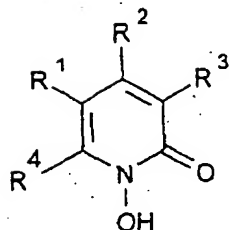
[0012] Es ist ferner aus der Literatur bekannt, daß sich unter den herkömmlichen Antibiotika im zunehmenden Maße Kreuzresistenzen entwickeln. So wurde u.a. bei Patienten, die nur mit Erythromycin vorbehandelt waren, in 20 % der Fälle auch eine Resistenz gegenüber Clindamycin beobachtet.

[0013] Aus den geschilderten Gründen heraus gilt es heute nicht mehr als Therapiestandard, systemisch zur Anwendung kommende Antibiotika auch topisch einzusetzen.

[0014] Auf der Suche nach einem neuen Therapiestandard für topisch anzuwendende antibiotisch wirksame Substanzen wurde nun überraschend gefunden, daß sich Substanzen aus der Klasse der 1-Hydroxy-2-pyridone, die bislang ausschließlich als Antimykotika Eingang in die Therapie gefunden haben, auch ausgezeichnet zur topischen Behandlung von bakteriellen Hautinfektionen eignen.

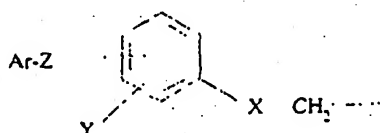
[0015] In neueren Versuchen konnte nämlich gezeigt werden, daß 1-Hydroxy-2-pyridone gegenüber den bei Hautinfektionen vorkommenden Bakterienarten, insbesondere auch gegen antibiotikaresistente Stämme, ein lückenloses Wirkspektrum aufweisen. In Kombinationen mit den bereits bekannten antimykotischen Eigenschaften der 1-Hydroxy-2-pyridone ist dies für die erfolgreiche Behandlung von Hautinfektionen ein außerordentlich wichtiger Befund, da die bislang obligate Bakterienidentifizierung mit anschließender Resistenzprüfung bei Behandlung mit den erfindungsgemäßen Substanzen nicht mehr erforderlich ist, was letztendlich auch unter anderem zu einer wesentlichen Reduzierung der Behandlungskosten führt.

[0016] Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen der Formel 1,



(I)

worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und  $R^4$  einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel II bedeutet



(II)

wobei

- X S oder O bedeutet,  
 Y Wasserstoffatom oder bis zu 2 Halogenatome wie Chlor und/oder Brom bedeutet,  
 Z eine Einfachbindung oder die zweiwertigen Reste O, S,  $-CR^2-$  ( $R = H$  oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl) oder andere zweiwertige Reste mit 2-10 kettenförmig verknüpften C- und gegebenenfalls O- und/oder S-Atomen, wobei - wenn die Reste 2 oder mehr O- und/oder S-Atome enthalten - letztere durch mindestens 2 C-Atome voneinander getrennt sein müssen und wobei 2 benachbarte C-Atome auch durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft sein können und die freien Valenzen der C-Atome durch H und/oder  $(C_1-C_4)$ -Alkylgruppen abgesättigt sind, bedeutet,  
 Ar ein aromatisches Ringsystem mit bis zu zwei Ringen, das durch bis zu drei Reste aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann, bedeutet, in freier oder in Salz-Form,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch Pilze und Bakterien verursacht werden.

[0017] In den Resten "Z" sind die C-Kettenglieder vorzugsweise  $CH_2$ -Gruppen. Wenn die  $CH_2$ -Gruppen durch  $C_1-C_4$ -Alkylgruppen substituiert sind, sind  $CH_3$  und  $C_2H_5$  bevorzugte Substituenten. Beispielhafte Reste "Z" sind:

$-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_m-$  ( $m = 2 - 10$ ),  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2S-$ ,  $-SCH_2-$ ,  $-SCH(C_2H_5)-$ ,  $-CH=CH-CH_2O-$ ,  $-O-CH_2-CH=CH-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-CH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2O-CH_2CH_2S-$  oder  $-S-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-S-$ .

[0018] Der Rest "S" bedeutet Schwefelatom, der Rest "O" bedeutet Sauerstoffatom. Der Begriff "Ar" bedeutet Phenyl oder kondensierte Systeme wie Naphthyl, Tetrahydronaphthyl und Indenyl, sowie isolierte Systeme wie solche, die sich vom Biphenyl, Diphenylalkanen, Diphenylethern und Diphenylthioethern ableiten.

[0019] In der Formel I ist der Kohlenwasserstoff-Rest  $R^4$  ein Alkyl- oder Cyclohexylrest, der auch über eine Methylene- oder Äthylengruppe an den Pyridonring gebunden sein oder einen Endomethylgruppe enthalten kann.  $R^4$  kann auch einen aromatischen Rest darstellen, der jedoch vorzugsweise über wenigstens ein aliphatisches C-Atom an den Pyridonrest gebunden ist.

[0020] Wichtige Vertreter der durch die Formel I charakterisierten Verbindungsklasse sind:

[0021] 6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-(Biphenyl-4-oxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-(4-Benzyl-phenoxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlor-benzyl)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon, 6-[4-(Cinnamyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-trifluormethyl-phenoxy)-phenoxy-methyl]-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, 6-iso-hexyl-, 6-n-

heptyl- oder -6-iso-heptyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-octyl- oder -6-iso-octyl-2-pyridon, insbesondere 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- oder -6-cyclohexylethyl-2-pyridon, wobei der Cyclohexylrest jeweils auch einen Methylrest tragen kann, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- oder -6-dimethylbenzyl-2-pyridon oder 1-Hydroxy-4-methyl-6-( $\beta$ -phenyl-ethyl)-2-pyridon.

5 [0022] Der Begriff "gesättigt" bezeichnet hierbei solche Reste, die keine aliphatischen Mehrfachbindungen, also keine ethylenischen oder acetylenischen Bindungen enthalten. Unter dem Begriff "topisch" wird die lokale Wirkung auf der Haut verstanden. Der Begriff "Pilz" bedeutet alle chlorophyllfreie Zellen mit Cellulose oder Chitin in den Zellwänden, die Chromosomen im Zellkern enthalten. Zu den Pilzen gehören insbesondere Hefe, Schimmelpilze, Haut-, Haar- und Sproßpilze. Der Begriff "Bakterien" bedeutet Mikroorganismen mit heterotrophen oder autotrophen Stoffwechsel, die  
10 keinen Chromosomenkern aufweisen. Zu den Bakterien gehören Gram positive und Gram negative Mikroorganismen, insbesondere solche die auf der Hautoberfläche von Menschen oder Tieren wachsen können, beispielsweise hautpathogenen Bakterien aus den Gattungen Staphylokokken, Streptokokken, Corynebakterien, Propionibakterien und Proteus sowie andere aerob und anaerob wachsende Bakterien wie Enterokokken, Escherichia coli, Pseudomonas und Klebsiellen. Der Begriff "Antibiotikaresistenz" bedeutet die Eigenschaft von Mikroorganismen gegen die therapeutisch erreichbare Wirkstoffkonzentration eines Wirkstoffs unempfindlich zu sein.

15 [0023] Die obengenannten Verbindungen der Formel I können sowohl in freier Form als auch als Salze eingesetzt werden, die Verwendung in freier Form ist bevorzugt.

[0024] Kommen organische Basen zur Anwendung, so werden vorzugsweise schwere flüchtige Basen eingesetzt, beispielsweise niedrigmolekulare Alkanolamine wie Ethanolamin, Diethanolamin, N-Ethylethanolamin, N-Methyldiethanolamin, Triäthanolamin, Diethylamino-ethanol, 2-Amino-2-methyl-n-propanol, Dimethylaminopropanol, 2-Amino-2-methyl-propandiol, Tri-isopropanolamin. Als weitere schwerere flüchtige Basen seien beispielsweise erwähnt Ethylendiamin, Hexametylendiamin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, Cyclohexylamin, Tributylamin, Dodecylamin, N,N-Dimethyl-dodecylamin, Stearylamin, Oleylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, N-Ethylbenzylamin, Dimethylstearylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperazin, 4-Methylcyclohexylamin, N-Hydroxyethyl-morpholin. Auch die Salze quartärer Ammoniumhydroxide wie Trimethylbenzyl-ammonium-hydroxid, Tetramethylammoniumhydroxid oder Tetraethylammoniumhydroxid können verwendet werden, ferner Guanidin und seine Abkömmlinge, insbesondere seine Alkylierungsprodukte. Es ist jedoch auch möglich, als Salzbildner beispielsweise niedrigmolekulare Alkylamine wie Methylamin, Ethylamin oder Triethylamin einzusetzen. Auch Salze mit anorganischen Kationen, beispielsweise Alkalisalze, insbesondere Natrium-, Kalium- oder Ammonium-Salze, Erdalkalisalze wie insbesondere das Magnesium- oder Calciumsalz, sowie Salze mit zwei- bis vierwertigen Kationen, beispielsweise das Zink-, Aluminium- oder Zirkon-Salz kommen für die erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen in Betracht.

25 [0025] Die in den Zubereitungen einzusetzenden Wirkstoffe der Verbindung der Formel I können beispielsweise nach Verfahren gemäß US 2 540 218 hergestellt werden.

[0026] Für den erfindungsgemäßen Einsatz der genannten Verbindungen kommen flüssige bis halbfeste pharmazeutische Zubereitungen in Betracht, insbesondere Lösungen, Creme-, Salben- und Gelzubereitungen, wo letztere wegen ihrer erhöhten Wirkstofffreisetzung bevorzugt Verwendung finden. Die Herstellung dieser Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise unter Zugabe des erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffs. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können von den oben genannten 1-Hydroxy-2-pyridonen eine Verbindung oder auch mehrere in Kombination enthalten.

40 [0027] In den erfindungsgemäßen Zubereitungen wird der Wirkstoff in Mengen eingearbeitet, die üblicherweise zwischen etwa 0,1 und etwa 5 %, vorzugsweise zwischen 0,5 und 1 %, liegen.

[0028] Mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln läßt sich bei der topischen Behandlung von Infektionen der Haut eine durchgreifende Heilung erzielen. Die erfindungsgemäßen Mittel können auch zur Behandlung der Akne, der Rosacea - eine Erkrankung noch ungeklärter Ätiologie - und von Erythrasma, einer durch Corynebacterium minutissimum hervorgerufene Pseudomykose der Haut, eingesetzt werden.

#### Beispiel 1

[0029] Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

50

55

1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)pyridon	0,50
Hydroxyethylcellulose	1,50
Polyethylenglykol-7 Glycerylcocoat	5,00
1,2-Propylenglykol	10,00
Isopropylalkohol	20,00
Demineralisiertes Wasser	63,00

## Beispiel 2

[0030] Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

5	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon Polyacrylsäurepolymer	1,00
	(z.B. Carbomer 934 P)	0,70
	Natriumhydroxid	0,20
	Natriumdioctylsulfosuccinat	0,05
10	2-Octyldodecanol	7,50
	Isopropylalkohol	25,00
	Demineralisiertes Wasser	65,55

## Beispiel 3

[0031] Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

15	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon Polyacrylsäurepolymer	0,50
	(z.B. Carbomer 940)	0,50
20	Natriumhydroxid	0,20
	Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat	3,50
	Isopropylmyristat	10,00
	Ethanol	20,00
25	Demineralisiertes Wasser	65,30

## Beispiel 4

[0032] Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

30	1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridon	1,00 %
	Hydroxypropylcellulose	1,00 %
	1,2-Propylenglykol	2,50 %
35	Ethanol	20,00 %
	Demineralisiertes Wasser	75,50 %

## Beispiel 5

[0033] Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

40	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon	1,00 %
	Isopropylalkohol	25,00 %
	Polyethylenglykol 400	5,00 %
45	Demineralisiertes Wasser	69,00 %

## Beispiel 6

[0034] Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

50	1-Hydroxy-4-methyl-6-(trimethyl-pentyl)-2(1H)pyridon	1,00 %
	2-Octyldocanol	5,00 %
	Paraffinöl	5,00 %
	Cetylalkohol	5,00 %
55	Stearylalkohol	5,00 %
	Myristylalkohol	5,00 %

(fortgesetzt)

Polyoxyethylen-20-sorbitanmonostearat	3,00 %
Sorbitan monostearat	2,00 %
Demineralisiertes Wasser	69,00 %

## Beispiel 7

## [0035] Wirksamkeitsprüfung

[0036] Bestimmung der antibakteriellen Wirksamkeit von 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon gegenüber hautpathogenen Gram-positiven und Gram-negativen aeroben Bakterien.

[0037] Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) erfolgte im Agarverdünnungstest in Mueller-Hinton Agar. Der Wirkstoff wurde zunächst 10 %ig in Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend in gleichen Stufen mit Agar jeweils auf das zweifache verdünnt, so daß im Endeffekt Konzentrationen zwischen 128 µg/ml und 1 µg/ml erhalten wurden. Übernachtskulturen der zu prüfenden Bakterienstämme wurden mit Flüssigmedium verdünnt und als Inokulum eingesetzt. Die Bakteriensuspensionen ( $1 \times 10^5$  cfu/ml) wurden auf die Oberfläche der wirkstoffhaltigen Agarplatten aufgetragen. Mit Ausnahme der Methicillin-resistenten Stämme von Staphylococcus aureus (MRSA) und Staphylococcus epidermidis (MRSE) wurden die MHK Werte nach 24 Stunden bei 37 °C abgelesen (MRSA und MRSE: 48 Stunden bei 30 °C).

[0038] Die niedrigste Konzentration, bei der kein Wachstum zu beobachten war, wurde als MHK bezeichnet.

[0039] Die untersuchten antibiotikaresistenten Bakterien können mit bekannten Methoden aus Patienten oder aus Krankenhäusern isoliert werden, bei denen Antibiotikaresistenz festgestellt wurde. Die anderen genannten Bakterienarten können aufgrund ihres Art- und Gattungsnamens leicht von einem Fachmann isoliert werden oder aus einer Stammsammlung angefordert werden.

## Ergebnisse

[0040] In vitro Wirksamkeit von 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon gegenüber aeroben Bakterien

Gram-positive Stämme	n =	MHK (µg/ml) (n =)
Staphylococcus aureus	20	64
S. aureus, methicillin-resistente, MRSA	19	64
S. aureus, ofloxacin-resistent, OFX <sup>r</sup>	16	64 <sub>(8)</sub> , 128 <sub>(8)</sub>
Staphylococcus epidermidis	20	128
S. epidermidis, methicillin-resistent, MRSE	2	64
S. epidermidis, ofloxacin-resistent, OFX <sup>r</sup>	4	64
Streptococcus pyogenes	20	64
Strept. faecalis	3	64 <sub>(1)</sub> , 128 <sub>(2)</sub>
Strept. faecium	1	128
Strept. faecium, vancomycin-resistent, VAN <sup>r</sup>	1	32
Strept. durans	10	64 <sub>(4)</sub> , 128 <sub>(6)</sub>
Strept. equisimilis	1	128
Strept. agalactiae	9	128
Gram-negative Stämme		
Proteus vulgaris	3	32 <sub>(1)</sub> , 64 <sub>(2)</sub>
Gram-positive Stämme	n =	MHK (µg/ml) (n =)
Enterobacter aerogenes	1	128
Enterobacter cloacae	1	128
Escherichia coli	3	64
Klebsiella pneumoniae	2	64 <sub>(1)</sub> , 128 <sub>(1)</sub>
Pseudomonas aeruginosa	5	128

(fortgesetzt)

Gram-positive Stämme	n =	MHK ( $\mu\text{g/ml}$ ) (n =)
n = Anzahl der untersuchten Stämme; die in der Klammer genannte Zahl gibt die getesteten Stämme an bei der die genannte MHK ermittelt wurde.		

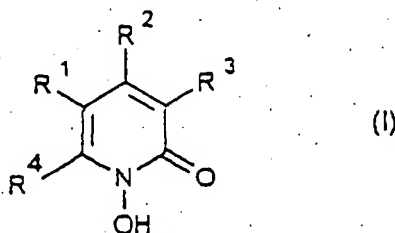
[0041] In vitro Wirksamkeit von 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon gegenüber anaeroben Bakterien (die Prüfung wurde im Agarverdünnungstest mit Wilkins-Chalgren-Agar (Oxoid) durchgeführt).

Bakterienbezeichnung		MHK ( $\mu\text{g/ml}$ )
Propionibacterium acnes	Stamm 6919	32,0
"	Stamm 6922	32,0
"	Stamm 15549	32,0
"	Stamm DSM 20458	32,0

[0042] Alle geprüften Bakterienstämme werden- ohne Ausnahme - in einem sehr engen Konzentrationsbereich von 1-Hydroxy-2-pyridonen im Wachstum gehemmt. Dies gilt auch für Stämme, die gegen Antibiotika wie Methicillin, Ofloxacin und Vancomycin therapieresistent sind.

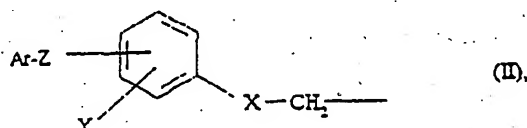
### Patentansprüche

1. Die Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridon der Formel I



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten; und

$R^4$  einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel II bedeutet



wobei

X S oder O bedeutet,

Y Wasserstoffatom oder bis zu 2 Halogenatome wie Chlor und/oder Brom bedeutet,

Z eine Einfachbindung oder die zweiwertigen Reste O, S,  $-\text{CR}^2$  ( $R = \text{H}$  oder  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl) oder andere zweiwertige Reste mit 2 - 10 kettenförmig verknüpften C- und gegebenenfalls O- und/oder S-Atomen, wobei - wenn die Reste 2 oder mehr O- und/oder S-Atome enthalten - letztere durch mindestens 2 C-Atome voneinander getrennt sein müssen und wobei 2 benachbarte C-Atome auch durch eine Doppelbindung miteinander

ander verknüpft sein können und die freien Valenzen der C-Atome durch H und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylgruppen abgesättigt sind, bedeutet,

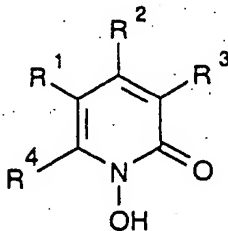
Ar ein aromatisches Ringsystem mit bis zu zwei Ringen, das durch bis zu drei Reste aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann, bedeutet,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hautinfektionen, die durch Antibiotika resistente Bakterien verursacht werden.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** man die Verbindung der Formel I einsetzt, worin Ar ein bicyclisches System darsteit, das sich vom Biphenyl, Diphenylalkan oder Diphenylether ableitet.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung der Formel I in der Position R<sup>4</sup> einen Cyclohexylrest enthält.
4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung der Formel I in der Position R<sup>4</sup> einen Octylrest der Formel -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> enthält.
5. Verwendung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** man 1-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-chlorphenoxy)-phoxymethyl]-2-(1H)pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-(1H)pyridon oder 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)pyridon einsetzt.
6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Behandlung topisch erfolgt.
7. Verwendung gemäß Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Antibiotika resistenten Bakterien aus der Gruppe der Gram positive und/oder Gram negative Mikroorganismen stammen, insbesondere solche die auf der Hautoberfläche von Menschen oder Tieren wachsen können.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7 zur topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch hautpathogene Bakterien aus einer oder meherer der Gattungen Staphylokokken, Streptokokken, Proteus, Corynebakterien und Propionibakterien verursacht werden oder die durch andere aerob oder anaerob wachsende Bakterien wie Escherichia coli, Enterokokken, Pseudomonas oder Klebsiellen verursacht werden.
9. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** Akne, Rosacea oder Erythrasma behandelt wird.

#### Claims

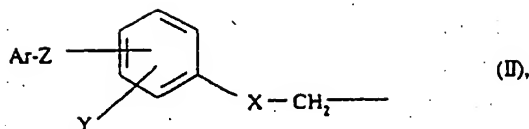
1. The use of 1-hydroxy-2-pyridones of the formula I



(I)

in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup>, which are identical or different, are a hydrogen atom or alkyl having 1-4 carbon atoms, and R<sup>4</sup> is a saturated hydrocarbon radical having 6 to 9 carbon atoms or a radical of the formula II





where

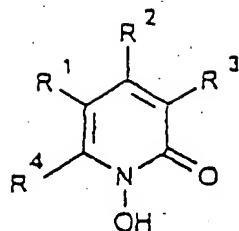
- X is S or O,  
 Y is a hydrogen atom or up to 2 halogen atoms such as chlorine and/or bromine,  
 Z is a single bond or the divalent radicals O, S, -CR<sup>2</sup>- (R = H or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl) or other divalent radicals having 2-10 carbon and optionally O and/or S atoms linked in the form of a chain, where-if the radicals contain 2 or more O and/or S atoms - the latter must be separated from one another by at least 2 carbon atoms and where 2 adjacent carbon atoms can also be linked to one another by a double bond and the free valencies of the carbon atoms are saturated by H and/or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl groups,  
 Ar is an aromatic ring system having up to two rings which can be substituted by up to three radicals from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine, methoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, trifluoromethyl and trifluoromethoxy,

for the production of a pharmaceutical for the treatment of skin infections which are caused by antibiotic-resistant bacteria.

2. The use as claimed in claim 1, wherein the compound of the formula I is employed in which Ar is a bicyclic system which is derived from biphenyl, diphenylalkane or diphenyl ether.
3. The use as claimed in claim 1 or 2, wherein the compound of the formula I contains a cyclohexyl radical in the position R<sup>4</sup>.
4. The use as claimed in one or more of claims 1 to 3, wherein the compound of the formula I contains an octyl radical of the formula -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> in the position R<sup>4</sup>.
5. The use as claimed in claim 1, wherein 1-hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-chlorophenoxy)phenoxy]methyl-2-(1H)pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-(1H)pyridone or 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)pyridone is employed.
6. The use as claimed in one or more of claims 1 to 5, wherein treatment takes place topically.
7. The use as claimed in claim 6, wherein the antibiotic-resistant bacteria originate from the group comprising gram-positive and/or gram-negative microorganisms, in particular those which can grow on the skin surface of humans or animals.
8. The use as claimed in claim 7 for the topical treatment of skin infections which are caused by skin-pathogenic bacteria from one or more of the genera staphylococci, streptococci, Proteus, corynebacteria and propionibacteria or which are caused by other bacteria which grow aerobically or anaerobically, such as Escherichia coli, enterococci, Pseudomonas or Klebsiella.
9. The use as claimed in one or more of claims 1 to 8, wherein acne, rosacea or erythrasma is treated.

## Revendications

1. Utilisation de la 1-hydroxy-2-pyridone de formule I

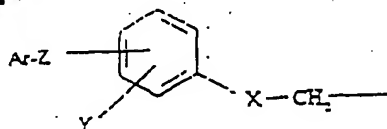


(I)

(I)

où

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup>, qui sont identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle présentant 1 à 4 atomes de carbone, et  
 R<sup>4</sup> représente un reste hydrocarboné saturé présentant 6 à 9 atomes de carbone ou un reste de formule II



(II)

(II)

où

X représente un atome de S ou de O,  
 Y représente un atome d'hydrogène ou jusqu'à 2 atomes d'halogène, comme le chlore et/ou le brome,  
 Z représente une liaison simple ou les restes bivalents O, S, -CR<sup>2</sup>- (R = H ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou d'autres restes bivalents présentant 2 à 10 atomes de carbone reliés en chaîne et éventuellement des atomes de O et/ou S, où-lorsque les restes contiennent 2 ou plus d'atomes de O et/ou S - ces derniers doivent être séparés l'un de l'autre par au moins 2 atomes de carbone et où 2 atomes de carbone adjacents peuvent être également reliés les uns aux autres par une double liaison et les valences libres des atomes de carbone sont saturés par H et/ou groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 Ar représente un système cyclique aromatique présentant jusqu'à 2 cycles, qui peut être substitué par jusqu'à 3 restes pris dans le groupe comportant des atomes de fluor, de chlore, de brome, des restes méthoxy, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorométhyle et trifluorométhoxy, sous forme libre ou salifiée,

pour la préparation d'un médicament pour le traitement local des infections de la peau qui sont provoquées par des bactéries résistantes aux antibiotiques.

2. Utilisation selon la revendication 1, **caractérisée en ce qu'on utilise le composé de formule I**, où Ar représente un système bicyclique dérivant du biphenyle; d'un diphenylalcane ou de l'éther diphenylique.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, **caractérisée en ce que** le composé de formule I présente en position R<sup>4</sup> un reste cyclohexyle.
4. Utilisation selon une ou plusieurs des revendications 1 à 3, **caractérisé en ce que** le composé de formule I présente en position R<sup>4</sup> un reste octyle de formule -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.
5. Utilisation selon la revendication 1, **caractérisée en ce qu'on utilise la** 1-hydroxy-4-méthyl-6-[4-(4-chlorophénoxy)-phénoxy-méthyl]-2-(1H)-pyridone, la 1-hydroxy-4-méthyl-6-cyclohexyl-2-(1H)-pyridone ou la 1-hydroxy-4-méthyl-6-(2,4,4-triméthylpentyl)-2-(1H)-pyridone.
6. Utilisation selon une ou plusieurs des revendications 1 à 5, **caractérisée en ce qu'on effectue le traitement par** voie locale.

7. Utilisation selon la revendication 6, **caractérisée en ce que** les bactéries résistantes aux antibiotiques appartiennent au groupe de micro-organismes gram-positifs et/ou gram-négatifs, en particulier ceux qui peuvent pousser sur la surface de la peau de l'homme ou des animaux.
- 5 8. Utilisation selon la revendication 7 pour le traitement local d'infections de la peau qui sont provoquées par des bactéries pathogènes pour la peau d'une ou plusieurs espèces de *Staphylocoques*, de *Streptocoques*, de *Proteus*, de *Corynebactéries* et de *Propionibactéries* ou qui sont provoquées par d'autres bactéries qui poussent en aérobies ou en aérobie comme *Escherichia coli*, *Entérocoques*, *Pseudomonas* ou *Klebsiella*.
- 10 9. Utilisation selon une ou plusieurs des revendications 1 à 8, **caractérisée en ce qu'on** traite l'acné, la rosacée ou l'érythrasma.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

## USE OF 1-HYDROXY-2-PYRIDONES FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

Description of correspondent: **US6469033**

[0003] This application is a 371 of PCT/EP 97/05069 filed Sep. 16, 1997.

[0004] Infections of the skin are caused to a vast extent by skin-pathogenic bacteria or fungi. Their treatment depending on the particular pathogen is carried out either using antibacterial or using antimycotic agents.

[0005] Staphylococci and streptococci are a cause of bacterial infections of the skin in about 70% of all cases. Further important pathogens of bacterial skin infections which may be mentioned are *Proteus* sp. Other bacteria which grow under aerobic and anaerobic conditions, such as enterococci, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella* come into question far less frequently as pathogens of skin infections.

[0006] Yeasts, on the other hand, have recently markedly gained in importance as pathogens of skin infections, in particular in immunosuppressed patients, in which the mucocutaneous and systemic spread of the yeasts can be a therapeutic problem.

[0007] Since bacteria as a rule have no noticeable keratinase activity, which is necessary for the start of an infection, fungal infections are frequently a starting point for the emergence of bacterial secondary infections.

[0008] The present invention therefore relates to substances which are suitable for the topical treatment both of fungal infections and of bacterial infections of the skin. Topical wide-spectrum antiinfectives according to the present invention were until now not available as monopreparations for the treatment of skin infections.

[0009] In the choice of agents for antibacterial therapy, inter alia, development of resistance must in particular be taken into consideration. Especially in the case of longer treatment, the pathogen spectrum should be determined by wound smears and its behavior checked with respect to the compositions used. Furthermore, note must be made of contact sensitivities and intolerability reactions. Especially in the case of neomycin and gentamycin, which have been used for many years in the treatment of skin infections, the danger of sensitization is high.

[0010] For staphylococcal infections of the skin, which are frequent everywhere, erythromycin and clindamycin are frequently also employed in addition to gentamycin. They are used both locally, mainly in acne therapy, and also systemically.

[0011] However, owing to systemic administration, which has been carried out for many years, therapy-resistant bacterial strains have developed both against gentamycin and against erythromycin and clindamycin to a great extent-even against modern gyrase inhibitors, such as, for example, ofloxacin. In a retrospective study, Th. Forssmann et al. (H+G Volume 69, Part 12, 1994, pp. 828-832) analyzed the antibiotic resistance of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* in acne patients who were pretreated with antibiotics.

[0012] The investigations show that, with respect to *Propionibacteria*, resistances were found to erythromycin in 36% and to clindamycin in 11% of the cases. With *Staphylococcus epidermidis*, resistances were found to erythromycin in 90% and to clindamycin in 40% of the cases.

[0013] The increasing number of resistances of enterococci to gentamycin (up to 50% in isolates from various centers) gives reason to think particularly the same strains also are resistant to many other substances, including vancomycin (Martindale 30th Edition, 1993, pp. 171,2).

[0014] The same problem exists with gentamycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains, which as a rule are also insensitive to methicillin and ofloxacin (Martindale 30th Edition, 1993, pp. 171,2 own investigations).

[0015] It is furthermore known from the literature that among the conventional antibiotics cross-resistances are developing to an increasing extent. Thus, inter alia, in the case of patients who were only pretreated with erythromycin, in 20% of the cases a resistance to clindamycin was also observed.

[0016] For the reasons outlined, it no longer applies as a therapeutic standard today also to employ topically antibiotics which are used systemically.

[0017] In the search for a new therapeutic standard for antibiotically active substances to be used topically, it has now surprisingly been found that substances from the 1-hydroxy-2-pyridone class, which until now have found their way into therapy exclusively as antimycotics, are also excellently suited for the topical treatment of bacterial skin infections.

[0018] In more recent experiments, it was possible, in particular, to show that 1-hydroxy-2-pyridones have

an uninterrupted spectrum of action against the bacterial species occurring in skin infections, in particular also against antibiotic-resistant strains. In combination with the already-known antimycotic properties of the 1-hydroxy-2-pyridones, this is an extremely important finding for the successful treatment of skin infections, as the hitherto obligatory bacterial identification with subsequent resistance testing on treatment with the substances according to the invention is no longer necessary, which in the end also leads, inter alia, to a substantial reduction in the treatment costs.

[0019] The invention therefore relates to the use of 1-hydroxy-2-pyridones of the formula I [chemical formula - see original document]

[0020] in which

[0021] R<1>, R<2> and R<3>, which are identical or different, are a hydrogen atom or alkyl having 1-4 carbon atoms, and

[0022] R<4> is a saturated hydrocarbon radical having 6 to 9 carbon atoms or a radical of the formula II [chemical formula - see original document]

[0023] where

[0024] X is S or O,

[0025] Y is a hydrogen atom or up to 2 halogen atoms such as chlorine and/or bromine,

[0026] Z is a single bond or the divalent radicals O, S, -CR<sub>2</sub> (R=H or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl) or other divalent radicals having 2-10 carbon and optionally O and/or S atoms linked in the form of a chain, where-if the radicals contain 2 or more O and/or S atoms the latter must be separated from one another by at least 2 carbon atoms and where 2 adjacent carbon atoms can also be linked to one another by a double bond and the free valencies of the carbon atoms are saturated by H and/or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl groups,

[0027] Ar is an aromatic ring system having up to two rings which can be substituted by up to three radicals from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine, methoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, trifluoromethyl and trifluoromethoxy in free or in salt form,

[0028] for the production of a pharmaceutical for the topical treatment of skin infections which are caused by fungi and bacteria.

[0029] In the radicals "Z", the carbon chain members are preferably CH<sub>2</sub> groups. If the CH<sub>2</sub> groups are substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl groups, CH<sub>3</sub> and C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> are preferred substituents. Exemplary radicals "Z" are:

[0030] -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (m=2-10), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>-, -SCH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S- or -S-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-

[0031] The radical "S" denotes a sulfur atom, the radical "O" denotes an oxygen atom. The term "Ar" denotes phenyl or condensed systems such as naphthyl, tetrahydronaphthyl and indenyl, and also isolated systems such as those which are derived from biphenyl, diphenylalkanes, diphenyl ethers and diphenyl thioethers.

[0032] In the formula I, the hydrocarbon radical R<4> is an alkyl or cyclohexyl radical which can also be bonded to the pyridone ring via a methylene or ethylene group or can contain an endomethyl group. R<4> can also be an aromatic radical which, however, is preferably bonded to the pyridone radical via at least one aliphatic carbon atom.

[0033] Important representatives of the class of compound characterized by the formula I are:

[0034] 6-[4-(4-chlorophenoxy)phenoxy]methyl-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 6-[4-(2,4-dichlorophenoxy)phenoxy]methyl-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 6-(biphenyl-4-oxymethyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 6-(4-benzyl-phenoxy)methyl-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 6-[4-(2,4-dichlorobenzoyloxy)phenoxy]methyl-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 6-[4-(4-chlorophenoxy)phenoxy]methyl-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridone, 6-[4-(2,4-dichlorobenzyl)phenoxy]methyl-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridone, 6-[4-(cinnamoyloxy)phenoxy]methyl-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-trifluoromethylphenoxy)phenoxy]methyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- or -6-iso-heptyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-octyl- or -6-iso-octyl-2-pyridone, in particular 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- or -6-cyclohexylethyl-2-pyridone, where the cyclohexyl radical in each case can also carry a methyl radical, 1-hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridone, 1-hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- or -6-dimethylbenzyl-2-pyridone or 1-hydroxy-4-methyl-6-([beta]-phenylethyl)-2-pyridone.

[0035] The term "saturated" here designates those radicals which contain no aliphatic multiple bonds, i.e. no ethylenic or acetylenic bonds. The term "topical" is understood as meaning the local action on the skin. The term "fungus" means all chlorophyll-free cells with cellulose or chitin in the cell walls which contain chromosomes in the cell nucleus. The fungi in particular include yeast, mold fungi, skin, hair and budding fungi. The term "bacteria" means microorganisms with heterotrophic or autotrophic metabolisms, which have no chromosomal nucleus. The bacteria include gram-positive and gram-negative microorganisms, in particular those which can grow on the skin surface of humans or animals, for example skin-pathogenic

bacteria of the genera staphylococci, streptococci, corynebacteria, propionibacteria and Proteus, and also other aerobic and anaerobically growing bacteria such as enterococci, Escherichia coli, Pseudomonas and Klebsiella. The term "antibiotic resistance" means the property of microorganisms to be insensitive to the therapeutically achievable active compound concentration of an active compound.

[0036] The abovementioned compounds of the formula I can be employed both in free form and as salts; use in free form is preferred.

[0037] If organic bases are used, poorly volatile bases are preferably employed, for example low molecular weight alkanolamines such as ethanolamine, diethanolamine, N-ethylethanolamine, N-methyldiethanolamine, triethanolamine, diethylaminoethanol, 2-amino-2-methyl-n-propanol, dimethylaminopropanol, 2-amino-2-methylpropanediol, triisopropanolamine. Further poorly volatile bases which may be mentioned are, for example, ethylenediamine, hexamethylenediamine, morpholine, piperidine, piperazine, cyclohexylamine, tributylamine, dodecylamine, N,N-dimethyldodecylamine, stearylamine, oleylamine, benzylamine, dibenzylamine, N-ethylbenzylamine, dimethylstearylamine, N-methylmorpholine, N-methylpiperazine, 4-methylcyclohexylamine, N-hydroxyethylmorpholine. The salts of quaternary ammonium hydroxides such as trimethylbenzylammonium hydroxide, tetramethylammonium hydroxide or tetraethylammonium hydroxide can also be used, and furthermore guanidine and its derivatives, in particular its alkylation products. However, it is also possible to employ, for example, low molecular alkylamines such as methylamine, ethylamine or triethylamine as salt-forming agents. Salts with inorganic cations, for example alkali metal salts, in particular sodium, potassium or ammonium salts, alkaline earth metal salts such as in particular the magnesium or calcium salts, and salts with di- to tetravalent cations, for example the zinc, aluminum or zirconium salt, are also suitable for the compounds to be employed according to the invention.

[0038] The active compounds of the formula I to be employed in the preparations can be prepared, for example, by the process according to U.S. Pat. No. 2,540,218.

[0039] For use according to the invention of the compounds mentioned, liquid to semisolid pharmaceutical preparations are suitable, in particular solutions, cream, ointment and gel preparations, where the latter are preferably used because of their increased release of active compound. The production of these preparations is carried out in a manner known per se with addition of the active compound employed according to the invention. Of the abovementioned 1-hydroxy-2-pyridones, the preparations according to the invention can contain one compound or alternatively two or more in combination.

[0040] In the preparations according to the invention, the active compound is incorporated in amounts which are customarily between approximately 0.1 and approximately 5%, preferably between 0.5 and 1%.

[0041] Using the pharmaceuticals according to the invention, a drastic cure can be achieved in the topical treatment of infections of the skin. The compositions according to the invention can also be employed for the treatment of acne, rosacea-a disease of still unclarified etiology-and of erythrasma, a pseudomycosis of the skin caused by Corynebacterium minutissimum.

#### EXAMPLE 1

[0042] A preparation according to the invention has the following composition:

<tb><sep>1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)pyridone<sep>	0.50%
<tb><sep>Hydroxyethylcellulose<sep>	1.50%
<tb><sep>Polyethylene glycol-7 glycerylcocoeate<sep>	5.00%
<tb><sep>1,2-Propylene glycol<sep>	10.00%
<tb><sep>Isopropyl alcohol<sep>	20.00%
<tb><sep>Demineralized water<sep>	63.00%

#### EXAMPLE 2

[0043] A preparation according to the invention has the following composition:<TABLE-US ID="

<tb><sep><sep>1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone<sep>	1.00%
<tb><sep><sep>Polyacrylic acid polymer<sep>	0.70%
<tb><sep><sep>(e.g. Carbomer 940)	
<tb><sep><sep>Sodium hydroxide<sep>	0.20%
<tb><sep><sep>Sodium dioctylsulfosuccinate<sep>	0.05%
<tb><sep><sep>2-Octyldecanol<sep>	7.50%
<tb><sep><sep>Isopropyl alcohol<sep>	25.00%
<tb><sep><sep>Demineralized water<sep>	65.55%

#### EXAMPLE 3

[0044] A preparation according to the invention has the following composition:<TABLE-US ID="

<tb><sep><sep>1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone<sep>	0.50%
--	-------

<tb><sep><sep>Polyacrylic acid polymer<sep>0.50%  
 <tb><sep><sep>(e.g. Carbomer 940)  
 <tb><sep><sep>Sodium hydroxide<sep>0.20%  
 <tb><sep><sep>Polyoxyethylene(20) sorbitan monostearate<sep>3.50%  
 <tb><sep><sep>Isopropyl myristate<sep>10.00%  
 <tb><sep><sep>Ethanol<sep>20.00%  
 <tb><sep><sep>Demineralized water<sep>65.30%

## EXAMPLE 4

[0045] A preparation according to the invention has the following composition:<TABLE-US ID="

<tb><sep>1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridone<sep>1.00%  
 <tb><sep>Hydroxypropylcellulose<sep>1.00%  
 <tb><sep>1,2-Propylene glycol<sep>2.50%  
 <tb><sep>Ethanol<sep>20.00%  
 <tb><sep>Demineralized water<sep>75.50%

## EXAMPLE 5

[0046] A preparation according to the invention has the following composition:<TABLE-US ID="

<tb><sep><sep>1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone<sep>1.00%  
 <tb><sep><sep>Isopropyl alcohol<sep>25.00%  
 <tb><sep><sep>Polyethylene glycol 400<sep>5.00%  
 <tb><sep><sep>Demineralized water<sep>69.00%

## EXAMPLE 6

[0047] A preparation according to the invention has the following composition:<TABLE-US ID="

<tb><sep><sep>1-Hydroxy-4-methyl-6-(trimethyl-pentyl-2(1H)pyridone<sep>1.00%  
 <tb><sep><sep>2-Octyldocanol<sep>5.00%  
 <tb><sep><sep>Liquid paraffin<sep>5.00%  
 <tb><sep><sep>Cetyl alcohol<sep>5.00%  
 <tb><sep><sep>Stearyl alcohol<sep>5.00%  
 <tb><sep><sep>Myristyl alcohol<sep>5.00%  
 <tb><sep><sep>Polyoxyethylene-20-sorbitan monostearate<sep>3.00%  
 <tb><sep><sep>Sorbitan monostearate<sep>2.00%  
 <tb><sep><sep>Demineralized water<sep>69.00%

## EXAMPLE 7

## [0048] Activity Testing

[0049] Determination of the antibacterial activity of 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone to skin-pathogenic gram-positive and gram-negative aerobic bacteria.

[0050] The minimal inhibitory concentration (MIC) was determined in an agar dilution test in Mueller-Hinton agar. The active compound was first dissolved in dimethyl sulfoxide at 10% strength and then diluted to twice the amount in each case in equal stages with agar so that in the end effect concentrations between 128 [mu]g/ml and 1 [mu]g/ml were obtained. Overnight cultures of the bacterial strains to be tested were diluted with liquid medium and employed as inoculum. The bacterial suspensions ( $1 \times 10^5$  >cfu/ml) were applied to the surface of the active compound-containing agar plates. With the exception of the methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus (MRSA) and Staphylococcus epidermidis (MRSE), the MIC values were read off after 24 hours at 37[deg.] C.(MRSA and MRSE: 48 hours at 30[deg.] C.).

[0051] The lowest concentration at which growth was no longer to be observed was designated as the MIC.

[0052] Using known methods, the antibiotic-resistant bacteria investigated can be isolated from patients or from hospitals in which antibiotic resistance has been found. The other bacterial species mentioned can be isolated easily by a person skilled in the art on account of their species and generic name or ordered from a strain collection.

## [0053] Results

[0054] In vitro activity of 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone against aerobic bacteria

<tb><sep><sep><sep>MIC ([mu]g/ml)  
 <tb><sep><sep>n =<sep>(n =)  
 <tb><sep><sep>Gram-positive strains<sep><sep>  
 <tb><sep><sep>Staphylococcus aureus<sep>20<sep>64  
 <tb><sep><sep>S. aureus, methicillin-resistant MRSA<sep>19<sep>64  
 <tb><sep><sep>S. aureus, ofloxacin-resistant, OFX<sep>16<sep>64(8), 128(8)

<tb><sep><sep>Staphylococcus epidermidis<sep>20<sep>128  
 <tb><sep><sep>S. epidermidis, methicillin-resistant, MRSE<sep>2<sep>64  
 <tb><sep><sep>S. epidermidis, ofloxacin-resistant, OFX<r><sep>4<sep>64  
 <tb><sep><sep>Streptococcus pyogenes<sep>20<sep>64  
 <tb><sep><sep>Strept. faecalis<sep>3<sep>64(1), 128(2)  
 <tb><sep><sep>Strept. faecium<sep>1<sep>128  
 <tb><sep><sep>Strept. faecium, vancomycin-resistant, VAN<r><sep>1<sep>32  
 <tb><sep><sep>Strept. durans<sep>10<sep>64(4), 128(6)  
 <tb><sep><sep>Strept. equisimilis<sep>1<sep>128  
 <tb><sep><sep>Strept. agalactiae<sep>9<sep>128  
 <tb><sep><sep>Gram-negative strains  
 <tb><sep><sep>Proteus vulgaris<sep>3<sep>32(1), 64(2)  
 <tb><sep><sep>Enterobacter aerogenes<sep>1<sep>128  
 <tb><sep><sep>Enterobacter cloacae<sep>1<sep>128  
 <tb><sep><sep>Escherichia coli<sep>3<sep>64  
 <tb><sep><sep>Klebsiella pneumoniae<sep>2<sep>64(1), 128(1)  
 <tb><sep><sep>Pseudomonas aeruginosa<sep>5<sep>128  
 <tb><sep><sep>n = number of strains investigated; the number mentioned in brackets gives the tested strains in which the MIC mentioned was determined.  
 [0055] In vitro activity of 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone against anaerobic bacteria (the testing was carried out in an agar dilution test using Wilkins-Chalgren agar (Oxoid). <TABLE-US ID="

<tb><sep><sep>Description of<sep>MIC  
 <tb><sep><sep>bacteria<sep>([ $\mu$ ]g/ml)  
 <tb><sep><sep>Propionibacterium<sep>Strain 6919<sep>32.0  
 <tb><sep><sep>acnes  
 <tb><sep><sep>Propionibacterium<sep>Strain 6922<sep>32.0  
 <tb><sep><sep>acnes  
 <tb><sep><sep>Propionibacterium<sep>Strain 15549<sep>32.0  
 <tb><sep><sep>acnes  
 <tb><sep><sep>Propionibacterium<sep>Strain DSM 20458<sep>32.0  
 <tb><sep><sep>acnes

[0056] All bacterial strains tested are inhibited in growth-without exception-in a very narrow concentration range of 1-hydroxy-2-pyridones. This also applies to strains which are resistant against therapy with antibiotics such as methicillin, ofloxacin and vancomycin.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide